

## 出生前診断児の長期追跡調査

大阪市立大学

須川 信

名古屋市立大学

八神 喜昭

日本大学

北川 照男

東北大学

多田 啓也

### 研究目的

1966年に steele and Breg が羊水細胞の培養とその染色体分析の成功を報告して以来、この分野での発展は目覚しく、今や染色体異常や先天代謝異常を中心とした遺伝性疾患の出生前診断は広くその有用性が認識されるとともに臨床検査として実用化の段階に入りつつある。

しかしながら、本診断法に不可欠な手技である羊水穿刺法は母児に対し多少とも危険をもたらす可能性を有することから、検査精度の向上や適応の拡大と同時に、本法の母児に対する影響も重要な検討課題となっている。とりわけ、妊娠中期羊水穿刺の胎児に対する影響に関しては、穿刺針による直接の障害はもとにより、羊水採取によってもたらされる胎内環境の変化が胎児のその後の発育にいかなる影響を及ぼすかについての長期的かつ系統的な追跡調査が要望されてきた。

本研究はこのような状況のもとに、現在わが国で出生前診断を数多く手掛けている機関が協力し、多数例の追跡調査をもとに出生前診断の有益性と安全性につき検討を加えんと企まれたものである。

### 研究方法

本研究班班員の各施設で、羊水穿刺法による出生前診断が臨床的に適用され

始めた時期以降，昭和53年末までに行われた妊娠24週末満の出生前診断例585例を調査の対象とした。

(table 1)

調査方法は，羊水穿刺と分析の結果，妊娠と分娩の経過，出生児の体位と異常所見，新生児期の異常，および，生後の身体発育，精神発達についての各症例毎の記録を初年度作成した調査表に従って整理しこれを集計した。

生後の児の追跡調査は検診を主体とし，諸種事情により検診不能の児にはアンケート調査を行った。検診は小児科医が行い，身体発育計測，身体所見の異常の有無を調べ，あわせて精神発達テストを行った。

## 研 究 結 果

### I 羊水穿刺と羊水分析

#### (1)適応

(Table 2)に示す如き適応を有する523組の夫婦に対し，585回の妊娠につき出生前診断が行われた。

羊水細胞の染色体分析を目的とするものが全体の88%を占め，伴性遺伝関係で胎児の性別を判定したものが2.1%，代謝異常の診断が9.6%，その他が0.3%であった。これらのなかで前回Down症児出産歴が348例と全体の59.5%を占め最も大きな適応であった。

#### (2)羊水穿刺

初回羊水穿刺の時期は(Table 3)に示す如く，16週から18週までの穿刺が全体の74.0%を占めた。

1回のみ穿刺が513例(87.7%)で71例(12.1%)は(Table 3)に示す如き理由により日において2回以上の穿刺が行われた。残り1例の穿刺回数は不明である。

#### (3)分析の結果

585例のうち568例にそれぞれの分析結果が得られた。残り17例は，羊水採取不能(10例)，不十分な細胞増殖(5例)，分析不能(2例)のため再検査の必要があったが受診者がこれを拒否，または妊娠が進み再検査の時期を逸したため最終的に分析結果が得られなかった。

出生前診断の対象となった疾患を有する胎児・新生児は36例にみとめられたが、このうち31例が出生前に診断され、異常の検出率は86.1%であった。この他に伴性遺伝関係で6例が男子と判定された。(Table 2)

伴性遺伝関係の性別判定を含め羊水細胞の染色体分析を行ったもののうち、転座の保因者を除いた491例からは480例に分析結果が得られ467例が正常と判定され、残り13例に異常所見が得られた。

前回Down症児出産歴からは4例のDown症同胞内再発の他にXO/XY, XO/XXX, XXY, XX/XY, の性染色体の異常が各1例, marker染色体1例, およびD/G均衡型転座1例が診断され, その他にDown症以外の染色体異常児出産歴からD<sub>px</sub>の同胞内再発の1例が, また高令妊婦からXY/XXYのモザイクの疑い1例が診断されている。XX/XYとXY/XXYのモザイクの2例はその判定に疑問がもたれ, 2例共に妊娠が継続されたが共に正常男児を出産している。結局この群からは11例の染色体異常(うち1例は転座の保因者)が胎児・新生児にみられたことになり, その異常発生率は2.2%と高率であった。ちなみにこの群を羊水穿刺時における母親の年令別にみると, 373例の34才未満の母親から9例, 35~39才の母親から2例の異常が発生しておりその率は共に2.4%であった。なお40才以上の30例および母親年令不明の4例からは異常の発生はなかった。

転座型保因者36例からは9例の不均衡型転座が発生しており, その率は25.0%と理論値に一致した。このうちの1例は正常と誤って判定されている。

伴性遺伝関係では12例に性別の判定が行われ, 6例を女子, 6例を男子と判定された。

代謝異常の診断は56例に試みられその51例に分析の結果が得られた。

Hurler's 2例, Hunter's 2例, Niemann-Pick 1例, Menke's Kinky hair 1例, A.G.S. 1例の合計17例の異常が胎児・新生児にみられた。このうちの13例が出生前に診断されたが, Tay-Sachs, I-cell, Hurler's A.G.S. の各1例が正常もしくはHeterozygoteと誤って判定され患児を出産している。伴性遺伝のHunter's, Kinky hairの症例を除くと異常の発生率は27.5%でほぼ理論値に近い。

この他に前回脊椎破裂出産歴1例と前回色素性乾皮症1例の合計2例の出生

前診断が羊水中  $\alpha$ -Fp 値の測定および Autoradiography で試みられ共に正常と診断された。

結局分析結果の得られた 568 例のうち 7 例に出生前診断と出生児所見との不一致がみられ、その率は 1.2% であった。(Table 4)

D/G 転座型 Down 症を正常女児と誤った 1 例は児のもつ long Y を D 群染色体と誤ったものである。XY/XXY のモザイクの 1 例は分析細胞が少なくその判定に疑問がもたれたもので、XX/XY のモザイクは母親由来の細胞の混入が考えられ、共に正常男児を出産している。Hurler 症候群の 1 例は培養羊水細胞の  $^{35}\text{SO}_4$  の取り込みで若干の疑いももたれたが確定できず最終的に正常と判定されたが出生児は患児であった。I-cell 病では羊水細胞の inclusion body が検出され得なかった。Tay-Sachs 症では培養がやや不十分で Heterozygote と判定されたが出生児は患児であった。A.G.S は妊娠中期の羊水では診断不可能とされており、本例でも診断し得なかった。

#### (4) 診断と妊娠の帰結

出生前診断の結果とその妊娠の帰結を (Table 5) に示した。ここでの診断結果の「正常」「異常」は出生前診断の立場から区分したものである。

伴性遺伝関係で女子と判定したもののうちの 5 例および代謝異常の Heterozygote も含め、「正常」と判定された 516 例のうち 471 例の出産が確認されている。このなかで出生前診断の誤りとして 5 例の患児が出産されている。正常と判定されたにもかかわらず、両親の希望により 3 例が人工妊娠中絶された。また流産、胎内死亡、死産をあわせた全胎児死亡は 11 例にみられた。

染色体転座の保因者、伴性遺伝関係の男子および父親が血友病 A で胎児が女子の 1 例 (保因者) を含め、「異常」と判定されたものは 52 例であった。転座の保因者と診断された 12 例のうちの 10 例、判定に疑問のもたれた XX/XY のモザイクと XY/XXY のモザイクの各 1 例、伴性遺伝関係で男子と判定された 6 例のうちの 1 例が出産に至っている。出産前診断にもとずいて 38 例が人工妊娠中絶された。

#### 2. 羊水穿刺の合併症および妊娠の異常

羊水穿刺に起因する羊水栓塞、感染、臓器損傷などの母体に対する重要な合併症は 1 例も認められていない。

妊娠中毒症 23 例 (4.6%)，切迫流早産・子宮出血 21 例 (4.2%) が指摘されている。これらはその診断基準があいまいで正確な数字とは言い難いが特に高頻度とは考えられない。妊娠中毒症のうちの 4 例は低出生体重児を出産し、うち 3 例は早産未熟児であった。切迫流早産・子宮出血では 4 例が低出生体重児を出産している。子宮出血のうちの 2 例は前置胎盤であった。また胎児奇形の 1 例は羊水過多を伴い、Rh 陰性妊婦の 1 例は妊娠後期で間接クームスが上昇し出生後に交換輸血が行われた。前期破水の 1 例は 29 週で早産している。

死産を含めた全胎児死亡は 12 例にみられ、全検査数より人口妊娠中絶例を差引いた 542 例に対する頻度は 2.2% であった。(Table 6) このうち妊娠中期の胎児死亡は 10 例 (1.8%) であり、6 例が胎内死亡、4 例が自然流産に終わっている。穿刺後 2 時間で胎内死亡をきたした 1 例および臍帯の損傷が疑われる胎内死亡の 1 例の計 2 例は羊水穿刺がその直接の原因となった可能性がある。他に妊娠週数に比し胎児が小さく、穿刺前より胎内発育不全があったと思われる胎内死亡の 1 例、および頸管不全症を併った自然流産の 2 例は羊水穿刺がその直接の原因となったとは考え難い。その他の 5 例については原因は不明である。

妊娠後期では 2 例の胎児死亡がみられている。1 例は羊水過多症を併い、胎児は脊椎破裂、内臓奇形を併った無脳児であった。あとの 1 例は難産に起因する産道内死亡であった。これらは共に羊水穿刺がその原因とは考えられない。

### 3. 羊水穿刺，羊水分析，胎児死亡の年次的推移

羊水穿刺が行われた時期を 1970 年から 1974 年，1975 年から 1976 年，1977 年から 1978 年の 3 期に区分し，その推移を (Table 7) に示した。

1974 年以前は胎盤位置検索のための超音波診は行われず，次の 2 年間は 68.1% に施行され，1977 年以降は 97.0% とほぼ全例に施行されている。

超音波診施行頻度の差異にかかわらず，妊娠中期の胎児死亡の頻度は 3 期を通じて 1.8~1.9% と変化はみられなかった。

診断の誤りや最終的な診断不能例，日をおいての再穿刺例は年と共に著しく減少し，診断技術の飛躍的な向上がうかがえる。

#### 4. 新生児期の追跡調査

##### (1) 在胎週数, 分娩様式, Apgar Score

出産が確認された497例のうち439例(91.3%)が在胎週数37週から41週までの正期産であった。36週未満の早期産は16例(3.3%), 42週以降の過期産は26例(5.4%)であった。(Table 8)

分娩様式は正常産が407例(84.1%), 吸引分娩19例(3.9%), 鉗子分娩8例(1.6%), 骨盤位経膈分娩12例(2.5%), 帝王切開38例(7.9%)であった。(Table 9)

生後1分後のApgar scoreは10-8点が435例(93.5%), 7-3点が26例(5.6%), 2-0点が4例(0.9%)であった。(Table 10)

早産率, 帝王切開率, 仮死の頻度は一般頻度に比し高くはない。

##### (2) 出生時の体位

生下時の体重は男子254例, 女子218例の合計472例が判明している。

SFDの頻度は船川(1964)の基準による-3/2標準偏差値以下は男子の15例(5.9%), 女子の7例(3.2%), の合計22例(4.7%)であり, このうち-2標準偏差値以下は男子の8例(3.1%), 女子の2例(0.9%)の合計10例(2.1%)にみられた。低出生体重児は男子の16例(6.3%), 女子の6例(2.8%)の合計22例(4.7%)にみられており, うち9例が早産未熟児である。

木川ら(1976)のSFDの頻度5.8%, 小川(1975)の低出生体重児の頻度7%など一般頻度と比較してここでの値は高くない。

正期産新生児の出生時体位は, 体重は男子 $3.30 \pm 0.42$  Kg, 女子 $3.21 \pm 0.36$  Kg, 身長は男子 $49.8 \pm 2.0$  cm, 女子 $49.5 \pm 2.0$  cm, 頭囲は男子 $33.6 \pm 1.4$  cm, 女子 $32.3 \pm 1.3$  cmであり, これらは厚生省調査の乳幼児身体発育値(1970)と比較しても劣ることはない。(Table 11)

##### (3) 新生児期の異常

やや重度の黄疸で光線療法が行われたものは31例で, 母親がRh陰性であった1例は妊娠後期に間接クームスが上昇し出生後交換輸血が行われた。呼吸障害ではRDS53例, MAS2例, 気管支炎1例が判明している。他に急性肝炎が1例あった。出生前診断の対象となった疾患を伴った新生児はHurler症候

群, Tay-Sachs 症, I-cell 病, 副腎性器症候群, Down 症候群, 血友病 A の各 1 例があり, この他に心奇形, 鎖肛, 腸管閉塞の奇形が各 1 例みられており後 2 者は新生児期に手術がなされた。腸管閉塞の 1 例は術後イレウスで死亡している。また, 反復新生児死亡の既往を有する 1 例は今回も肺出血(?)で生後数時間で死亡した。

#### 5. 生後の長期追跡調査

4 9 7 例の出生のうち, 8 例に生後死亡があり, 6 6 例が未調査又は転居その他の理由で追跡されておらず, 結局 4 2 3 例につき検診もしくはアンケート調査で生後の児の長期追跡調査がなされた。(Table 12)

##### (1) 生後死亡

前述の如く 4 例の新生児死亡があったが, その他に 4 例の死亡が確認されている。1 例は髄膜炎で生後 1 ヶ月後に死亡, 1 例は母親により生後 3 ヶ月後に殺害されている。他の 2 例は先天異常を伴っており, 1 例は Hurler 症候群で他の 1 例の原因は不明であるが Pompe 病の疑いも否定できない。(Table 13)

##### (2) 追跡調査

4 2 3 例の追跡調査の現況は (Table 14) に示す如くで, 調査方法の内訳は少なくとも 1 回の検診がなされたものが 3 5 7 例, アンケート調査のみによるものが 6 6 例である。現時点での最終調査時の年齢分布は, 3 ヶ月未満 6 例, 3 ヶ月～1 才未満 1 0 7 例, 1 才～3 才未満 1 8 0 例, 3 才以上 1 3 0 例であり, 調査をうけた最年長児は 6 才 9 ヶ月である。

##### (i) 身体発育

検診を行った 3 5 7 例につき, その際に測定された身長, 体重, 頭囲を厚生省調査の乳幼児身体発育値 (1970) に照らしてみた。(Table 15) 同一人で 2 回以上の検診をうけたものがあり, ここでの人数は実数より多くなっている。

1970 年厚生省調査の - 2 標準偏差値以下は, 1 才までの身体発育では身長で 2 例 (1.1%), 体重で 4 例 (2.2%), 頭囲で 1 例 (0.9%) にみられ, 1 才以上 3 才未満では身長で 2 例 (1.2%) 体重で 3 例 (1.7%), 頭囲で 1 例 (0.9%) にみられており, 3 才以上では身長で 1 例 (0.6%), 体重で 4 例 (2.3%), 頭囲で 1 例 (0.9%) であった。

今後例数を増やして各年令間での比較検討がなされなければならないが、羊水穿刺群で特に身体発育が劣るとは思われない。

### (ii) 運動機能の発達

調査時年令6ヶ月以上の397例の定額は精神薄弱の1例を除いて全例が6ヶ月で可能であった。また調査時年令1才以上の333例の座位自立は全例1才までに可能であった。調査時年令1才6ヶ月以上の295例では1才6ヶ月で歩行できない例が2例みられた。1例は脳性麻痺児で2才4ヶ月で歩行可能となっている。あとの1例は1才10ヶ月で歩行可能となっており3才児の検診では特に異常を認めていない。

結局、定額は4～5ヶ月で98.7%が可能、座位自立は7～8ヶ月で90.4%が可能、歩行は1才2～3ヶ月で89.8%が可能となっており、厚生省乳幼児身体発育調査(1970)と比較しても遅れはみられない。(Table 16)

### (iii) 精神発達

津森・稲毛法あるいはGessel法により、403例の出生児に対し、のべ594回の発達テストが行われた。(Table 17)

面接によるものが461回、アンケートによるもの40回の津森、稲毛法による発達テストでは、発達テストは1才未満 $109.7 \pm 20$ 、1才～3才未満 $107.0 \pm 18.6$ 、3才以上 $125.3 \pm 19.2$ であり、対照(津森、稲毛1970)に比し劣ってはいない。(Table 18)

個々の評価では明らかな精神薄弱が1例にみられている。脳性麻痺の症例は軽度両下肢痙性麻痺で脳波に異常はみられず、4才には発達指数85と運動障害以外の発達は良好である。他に9例(2.2%)がやや低い発達を示し今後の経過観察を必要としている。(Table 19)

### (iv) 身体所見の異常

検診を行った357例にみられた身体所見の異常を(Table 20)に示した。

小頭の1例は神経学的異常を認めていない。心奇形の4例は共に軽症である。多数のCafé-au-lait spotをもつ1例は多発性神経線維腫の母から生まれた子供で将来発症の可能性が考えられる。

穿刺痕と思われる皮膚の損傷は6例にみられており、うち4例はDimple様

で穿刺針による可能性が否定できないが、残り2例は線状の癍痕が新生児期にみられたとのことであるがそれぞれ2才、3才5ヶ月の検診ではほとんど跡を残しておらず因果関係に乏しい。6例共に運動障害や神経学的異常所見は認めない。

鎖肛の1例は新生児期に手術がおこなわれ、LCCのうちの1例は白蓋形成不全を併っている。

生後に検診した357例以外では、胎内死亡群に脊椎破裂・内臓奇形を併った無脳児の1例があり、生後死亡群では腸管閉塞の1例、アンケート調査群から重症の心奇形の1例があった。

前述の脳性麻痺、精神薄弱の各一例とともにこれらの頻度は今後の症例を増やして検討する必要がある。

## 考 察

染色体異常や一部代謝異常など限られた疾患であるにせよ、胎児の異常が直接に診断できるようになった意義は極めて大きい。しかし、このような出生前診断はその正確さと安全性が確認されてはじめて真に意義あるものとなる。

欧米においては、本法は国家的レベルで有機的に運用されると同時に、ぼう大な資料にもとずいてその信頼性と安全性についての検討が進められている。しかるにわが国の現況は欧米に比し著しく立遅れており、臨床レベルで行われている施設も数施設にすぎない。これはわが国における特殊な事情もあろうが、一方で本法の正確さと安全性に対する医療関係者や一般の危惧が一因ともなっており、我国におけるこれらの検討もさし迫った重要な課題となっている。

しかしながら、この調査には極めて大きな労力と費用を要するため、今回の調査は1978年末までに本研究班班員の施設で行われた遺伝的異常の出生前診断を目的とした妊娠24週未満の羊水穿刺例585例に限らざるを得なかった。

今回の集計の対象となった585例の出生前診断では、Down症児出産歴をはじめとした前回異常児出産歴がその適応の大部分を占め、高令妊娠への適用が最も多い欧米とは極立った対比をみせた。これは高令妊婦の出産率の違いや知識の普及度の差もあろうが、一方で我国の本法の適用が主として先天異常の子をもつ両親の次回妊娠に際しての強い不安を解消することに重点がおかれ、

加えて、診断可能な施設がまだ少ない我国の現況では、先天異常出産歴を有する両親のニードに答えるのがせいっぱいで予防的見地からの高令妊婦への適用まで手がまわらないという“お家の事情”もあるのであろう。

欧米諸国にみられる如く、中枢神経管欠損の診断、あるいは高令妊婦に対する適用が増加すると考えられるが、これらのクライアントの要望にも対処し得るセンター設立の必要性が痛感される。

今回、結局585例からは出生前診断の対象となった先天異常は36例にみられ、そのうちの31例が出生前に診断されその出生が予防できたことになった。

出生前診断と出生児所見との不一致が1.2%にみられたが、このなかには現在妊娠中期の羊水では診断不可能とされている副腎性器症候群の症例も含まれている。本来ならば診断の精度を云々するにはこのような例は省くべきであろうが、今回は標題の如く羊水穿刺をうけた児の追跡調査が主目的であるのでこのような症例も含めた。

妊娠の帰路が不明なものもあるが、その後に連絡のないことからおそらく健康児を出産したであろうと仮定すると診断の正診率は98.8%となり、他の臨床検査と比較しても正確度の点で劣るとは思われない。しかし、出生前診断はその性格上常に100%の正診率を求められ、今後共更に精度の向上に努めなければならない。ここでの誤診例を個々に検討しても、染色体分析の誤りは現在ほぼルティン化しつつある分染法の適用によって防がれるであろうし、Hurler症候群も現在は培養羊水細胞の $\alpha$ -L-iduronidase が直接測定されるようになっており、また培養がやや不十分で患者をHeterozygote と誤診したTay-Sachs症の1例も培養技術の進歩により防がれることになろうし、今後精度は向上するものと思われる。

出生前診断の結果は妊娠中期における prospective にみた異常の頻度ともみなされる。染色体転座保因者の母親からは経験的危険率の1.0%前後を大きく上回り理論値に近い率で検出された。ダウン症児分娩歴を有する母親からは、モザイクDown症も含め1.1%にダウン症の反復がみられ、異常の頻度は施設間で差があるものの、均衡型転座の1例も含め実に2.9%に異常が発生していることは注目される。高令妊娠で適応となった69例からは結局染色体異常の出

産はなかった。常染色体劣性遺伝の代謝異常症ではその異常の発生率は27.5%で理論値に近かった。

羊水穿刺後の胎児死亡は12例にみられ、人工妊娠中絶を差引いた542例に対する頻度は2.2%であった。このうち妊娠中期の胎児死亡は10例で1.8%であった。一般にこの時期の胎児死亡は2~3%にみられるのでここでの頻度は決して高くはない。欧米の調査での羊水穿刺群、対照群での頻度と比較してもむしろ低い値であった。しかしこのうちの2例は羊水穿刺が直接の原因となった可能性があるので注意を要する。

超音波診で胎児の位置の検索が行われなかった1970年から1974年まで、68.1%に行われた1975年から1976年、97.0%に行われた1977年から1978年の3期で、妊娠中期胎児死亡はほとんど差がみられなかった。このことは胎盤の付着部位が子宮後壁であることが多いことが主因であろう。また胎盤の穿刺自体さほど重要な障害をもたらさない結果であるのかも知れない。今後検討を要する点である。

妊娠後期の羊水穿刺に比し、羊膜腔に占める羊水の比率が大きい妊娠中期では胎児穿刺の危険性は小さいと思われる。今回の調査では、その因果関係の乏しい2例も含め、穿刺痕が疑われた皮膚の損傷は6例(16.8%)にみられたが、6例共に何ら障害を残していない。

今回の調査では、穿刺針による直接の障害は皆無とはいえなくても当初考えられていた程大きくはない。しかし、ここでの羊水穿刺は熟練した産科医によって行われたものであり、今後本法が一般化された際には再度検討の必要があるかもしれない。一方で、より安全な手技を目指しての努力もなされており、手技自体のriskはさらに小さくならう。

羊水穿刺の長期的な影響としては胎内発育の遅延、奇形の発生、出生後の身体発育や精神発達に及ぼす影響が考えられる。

出生時の体位は一般の値と平均値で変わらず、SFDや低出生体重児の頻度も一般頻度に比し高くはない。

羊水で診断できない先天異常として、脳性麻痺1例、精神薄弱1例、心奇形5例、脊椎破裂・内臓奇形を併った無脳児1例、腸管閉塞、鎖肛各1例、先股脱3例などがみられていたが、これらの頻度については更に例数を増やして検討

する必要がある。羊膜のもつ催奇形性と羊水穿刺の関係や、動物実験での兔唇口蓋裂や四肢奇形の発生が云々されているが、今回の調査ではこのような例はなかった。

生後の身体発育、運動機能の発達は特に問題はないと思われる。

精神発達では精神薄弱が1例にみられ、他に脳性麻痺の1例を含め低い発達を示したものが10例(2.5%)あったが、仮にこれらすべてが低い発達をするとしても、一般に知能指数75~70以下は2~4%にみられることにより頻度が高いとはいえない。

欧米では多数の医療機関が参加して統一された調査項目につき各国1,000例前後の追跡調査が行われ、厳密に設定された対照群との対比により安全性に対する検討がなされている。

わが国では一部の機関を除き当初よりこのような追跡調査を前程とした運用がなされておらず、長期的な追跡調査は極めて困難で、lost case もかなりの数にのぼる。今回の調査では対照をとることができず統計的には一般の頻度との対比によらざるを得ない。症例の数も少なく、今回は統計的な処理よりもむしろ個々の症例についての詳細なデータの集積に主眼をおき、最終的な結論を先にのぼした結果となった。

本調査にみられた診断や羊水穿刺のrisk はかって考えられていたものよりも小さく、遺伝相談における出生前診断の意義を相殺してしまう程に大きいとは思われない。しかし、今後も引き続きこのような調査は続行されるべきであり、参加機関も増やし、更に多数の症例を個々に分析すると同時に、慎重に検討された対照群との対比によって最終結論が下されなければならない。

先に報告された名古屋市立大学での検査例の追跡調査(津田ら1977)は今回の調査において先導的な役割を果たした。今回の調査も今後の調査の礎となることを確信する次第である。

本研究を遂行するにあたり、実質的に献身的な協力を賜った大阪市立母子センター産婦人科・松本雅彦博士、名古屋市立大学産科婦人科学教室・鈴森薫博士、愛知県心身障害者コロニー・津田克也博士、日本大学小児科・大和田操博士、大阪市立大学産科婦人科・荻田幸雄博士、ならびに大阪市立大学小児科学教室

(一色玄教授)・大阪市立母子センター小児科の諸兄に深甚なる謝意を表します。

#### 文 献

- 1) 津田克也, 他: 羊水検査をうけた出生児の追跡調査. 先天異常, 17:193-203, 1977
- 2) 須川 信, 他: わが遺伝クリニックにおける出生前診断. 産婦治療, 35; 72-80, 1977
- 3) 鈴森 薫, 他: 羊水診断の意義と穿刺後出生児の追跡調査. 日産婦誌, 30; 243-252, 1978
- 4) 松本雅彦, 他: 遺伝性疾患の出生前診断—その信頼性と安全性—. 産婦治療, 39; 321-331, 1979
- 5) The NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group Midtrimester Amniocentesis for Prenatal Diagnosis, Safety and Accuracy-, J.A.M.A, 236: 1971-1476, 1976
- 6) Simpson, N.E., et al: Prenatal Diagnosis of Genetic Disease in Canada:—report of a collaborative study—: CMAJ., 115; 739-746, 1976
- 7) Turnbull A.C., et al: An Assessment of the Hazards of Amniocentesis—Report to the Medical Research Council by their Working Party on Amniocentesis. Brit. J. Obstet. Gynaecol. 85; Supplement 162, 1978

Table 1

INSTITUTIONS	NUMBER OF AMNIOCENTESES IN THIS STUDY									Total
	YEAR AT AMNIOCENTESIS									
	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	
Nihon Univ. Hosp.	1	2	1	1	1	2	7	4	2	21
Osaka City Univ. Hosp.	-	-	4	3	72	43	43	55	44	264
Nagoya City Univ. Hosp.	-	3	18	30	34	39	48	68	60	300
Total	1	5	23	34	107	84	98	127	106	585

Table 2

INDICATION FOR AMNIOCENTESIS AND ABNORMAL FINDINGS				
INDICATION FOR AMNIOCENTESIS	NUMBER OF WOMEN	NUMBER OF PREGNANCIES	NUMBER OF ABNORMAL FINDINGS	NUMBER OF AFFECTED FETUSES & NEWBORNS
CHROMOSOMAL DISORDER				
Parent translocation carrier	23	36 ( 6.2 %)	8 + (11)	9 + (11)
Previous child with Down's	314	348 ( 59.5 %)	9 + (1) + <1>*	9 + (1)
Previous child with other chromosomal disorder	27	30 ( 5.1 %)	1	1
Other family history of chromosomal disorder	9	10 ( 1.7 %)	0	0
Advanced maternal age				
35 - 39	43	44 ( 11.8 %)	<1>**	0
40 -	25	25 ( 3.7 %)	0	0
Other	21	22 ( 3.7 %)	0	0
X-LINKED DISORDER				
Carrier woman	11	11 ( 2.1 %)	(6)	(6)
Affected husband	1	1	(1)	(1)
METABOLIC DISORDER				
	49	56 ( 9.6 %)	13	17
OTHER ***				
	2	2 ( 0.3 %)	0	0
Total	523	585 (100.0 %)	31 + (13) + (6) + <2>	36 + (13) + (6)

( ) carrier

[ ] male

&lt; &gt; questionable findings

\* 46,XX / 46,XY

\*\* 46,XY / 47,XXY ?

\*\*\* previous child with spina bifida ; 1

previous child with xeroderma pigmentosum ; 1

AMNIOCENTESIS

Table 3

Timing of the Initial Amniocentesis

	GESTATIONAL WEEKS AT THE INITIAL AMNIOCENTESIS											TOTAL	
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23		?
NUMBER OF AMNIOCENTESES	3	13	37	167	177	89	40	21	11	12	12	3	585
PER CENT	0.5	2.2	6.3	28.5	30.3	15.2	6.8	3.6	1.9	2.1	2.1	0.5	100.0

└─── 74.0 ───┘

Number of Amniocenteses For Diagnosis

NUMBER OF AMNIOCENTESES	NUMBER OF PREGNANCIES	PER CENT
1	513	87.7
2	64	10.9
3	6	1.0
4	1	0.2
Unknown	1	0.2
Total	585	100.0

Reason For Repeated Amniocentesis

REASON	NUMBER OF PREGNANCIES	PER CENT
Confirmation of the Diagnosis	28	39.4
Insufficient Cell Growth	16	22.5
Analysis-Failure	12	16.9
Infection During the Cell Growth	7	9.9
Amniocentesis-Failure	7	9.1
Unknown	1	1.4
Total	71	100.0

Table 4

ERRONEOUS DIAGNOSIS BY AMNIOCENTESIS       $\frac{7}{568} \times 100 = 1.2 \%$

INDICATION FOR AMNIOCENTESIS	AMNIOCENTESIS DIAGNOSIS	PREGNANCY OUTCOME	DIAGNOSIS AT BIRTH
1. Translocation carrier	46,XX	Live birth	46,XY, long Y. + t(DqGq)
2. Advanced maternal age	46,XY / 47,XXY ?	Live birth	46,XY
3. Previous child with Down's	46,XX / 46,XY	Live birth	46,XY
4. " A.G.S.	Normal	Live birth	Adrenogenital syndrome
5. " Hurler's	Normal	Live birth	Hurler's
6. " I-cell	Normal	Live birth	I-cell
7. " Tay-Sachs	Normal	Live birth	Tay-Sachs

Table 5

PRENATAL DIAGNOSIS AND OUTCOME OF PREGNANCY

AMNIOCENTESIS DIAGNOSIS	NUMBER OF PREGNANCIES	PREGNANCY OUTCOME				ABNORMAL FINDINGS IN FETUSES & NEWBORNS
		LIVE BIRTH	ELECTIVE ABORTIONS	FETAL LOSSES	UNKNOWN	
<b>NORMAL</b>						
Chromosomal	471	428	3*	10	30	1
X-Linked (female)	5	5	-	-	-	-
Metabolic	38	36	-	1	1	4
Other	2	2	-	-	-	-
<b>ABNORMAL</b>						
Chromosomal						
Affected	18	-	18	-	-	18
Balanced	12	10	1	-	1	(12)
Questionable	2	2**	-	-	-	-
X-Linked						
Male	6	1***	5	-	-	[6]
Female (definite carrier)	1	-	1	-	-	(1)
Metabolic	13	-	13	-	-	13
Other	-	-	-	-	-	-
<b>NO RESULT OBTAINED</b>	17	13	2	1	1	-
<b>Total</b>	585 (100.0%)	497 (84.9%)	43 (7.4%)	12 (2.1%)	33 (5.6%)	36 + (12) + (6)

\* PARENT'S DESIRE  
\*\* NORMAL MALE  
\*\*\* AFFECTED BOY

Table 6

## FETAL LOSS

	INDICATION FOR AMNIOCENTESIS	MATERNAL AGE	FETAL LOSS	FETAL AGE	INTERVAL FROM CENTESIS	PLACENTAL LOCALIZATION	CAUSE
1.	Advanced Maternal age	37 Y.O.	Death in utero	16 weeks	2 hours	Ultrasound	Fetal bleeding suspect, (placental puncture ?)
2.	Translocation carrier	36 Y.O.	Death in utero	18 weeks	7 days	-	S.F.D. (50 gram)
3.	Prev. child Down's	31 Y.O.	Abortion	17 weeks	10 days	-	Unknown
4.	Prev. child Down's	24 Y.O.	Death in utero	17 weeks	12 days	-	Unknown
5.	Prev. child Down's	33 Y.O.	Abortion	19 weeks	13 days	Ultrasound	Incompetent cervix
6.	Prev. child Down's	29 Y.O.	Death in utero	21 weeks	14 days	-	Cord injury suspect.
7.	Prev. child Down's	25 Y.O.	Death in utero	16 weeks	2 weeks	Ultrasound	Unknown
8.	Prev. child Down's	31 Y.O.	Death in utero	20 weeks	20 days	-	Unknown
9.	Prev. child Down's	28 Y.O.	Abortion	21 weeks	21 days	Ultrasound	Unknown
10.	Prev. child Down's	23 Y.O.	Abortion	23 weeks	4 weeks	Ultrasound	Incompetent cervix
-----							
11.	Prev. child Down's	37 Y.O.	Death in utero	38 weeks	19 weeks	Ultrasound	Fetal malformation
12.	Prev. child Down's	23 Y.O.	Intrapartum death	41 weeks	25 weeks	Ultrasound	Dystocia

Per-cent rate of total fetal loss =  $\frac{12}{585 - 43} \times 100 = 2.2\%$

• TOTAL CASES OF AMNIOCENTESIS  
 •• ELECTIVE ABORTION

Table 7

AMNIOCENTESES, TEST-RESULTS AND FETAL LOSSES  
DURING THREE PERIODS

	YEARS AT AMNIOCENTESIS		
	1970-1974	1975-1976	1977-1978
Number of amniocenteses	170 (100.0%)	182 (100.0%)	233 (100.0%)
Placental localization			
Ultrasound	0 ( 0.0%)	124 ( 68.1%)	226 ( 97.0%)
No localization	170 (100.0%)	58 ( 31.9%)	7 ( 3.0%)
Erroneous diagnosis	3 ( 1.8%)	3 ( 1.6%)	1 ( 0.4%)
No result obtained			
Culture-failure	4 ( 2.4%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.4%)
Amniocentesis-failure	0 ( 0.0%)	8 ( 4.4%)	2 ( 0.9%)
Analysis-failure	2 ( 1.2%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Repeated amniocentesis			
Culture-failure	11 ( 6.4%)	4 ( 2.2%)	1 ( 0.4%)
Amniocentesis-failure	1 ( 0.6%)	6 ( 3.3%)	0 ( 0.0%)
Analysis-failure	6 ( 3.5%)	6 ( 3.3%)	0 ( 0.0%)
Infection during culture	7 ( 4.1%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Confirmation of diagnosis	14 ( 8.2%)	12 ( 7.0%)	2 ( 0.9%)
Unknown	0 ( 0.0%)	1 ( 0.5%)	0 ( 0.0%)
Fetal losses			
Total	3 ( 1.8%) (( 1.9%))*	4 ( 2.2%) (( 2.4%))**	5 ( 2.1%) (( 2.3%))***
Mid-trimester	3 ( 1.8%) (( 1.9%))*	3 ( 1.6%) (( 1.8%))**	4 ( 1.7%) (( 1.9%))***

\* PER-CENT RATE TO 156 AMNIOCENTESES EXCLUDING ELECTIVE ABORTIONS

\*\* " " 170 " "

\*\*\* " " 216 " "

Table 8

NEONATAL EVALUATION (I)

Gestational Age at Birth

WEEKS	NUMBER CASES	PER CENT
27 or less	0	-
28 - 31	2	0.4
32 - 36	14	2.9
37 - 41	439	91.3
42 or more	26	5.4
Subtotal	481	100.0
Unknown	16	
Total	497	

Table 9

## NEONATAL EVALUATION (2)

Mode of Delivery

MODE OF DELIVERY	NUMBER CASES	PER CENT
Vaginal delivery		
Normal delivery	407	84.1
Vacuum delivery	19	3.9
Forceps delivery	8	1.6
Breech present.	12	2.5
Cesarean section	38	7.9
Subtotal	484	100.0
Unknown	13	
Total	497	

Table 10

## NEONATAL EVALUATION (3)

Apgar Score

SCORE	NUMBER CASES	PER CENT
10 - 8	435	93.5
7 - 3	26	5.6
2 - 0	4	0.9
Subtotal	465	100.0
Unknown	32	
Total	497	

Table 11

## NEONATAL EVALUATION (4)

Weight, Length and Head Circumference  
of Full-Term Newborns

	NUMBER OF CASES	MEAN $\pm$ SD	CONTROL*
Weight Kg.	Male (232)	3.30 $\pm$ 0.42	3.2 $\pm$ 0.4
	Female (197)	3.21 $\pm$ 0.36	3.1 $\pm$ 0.4
Length cm.	Male (225)	49.8 $\pm$ 2.0	50.2 $\pm$ 2.2
	Female (188)	49.5 $\pm$ 2.0	49.5 $\pm$ 2.1
Head circumference cm.	Male (217)	33.6 $\pm$ 1.4	33.5 $\pm$ 1.5
	Female (189)	32.3 $\pm$ 1.3	33.1 $\pm$ 1.5

\* MINISTRY HEALTH AND WELFARE (1970)

Table 12

## FOLLOW-UP EVALUATION (I)

Sequence of Evaluation

Number of amniocenteses -----	585
Elective abortions -----	43
Fetal loss (including still birth) ----	12
Lost to follow-up before delivery -----	33
Live births -----	497
Neonatal deaths -----	4
Additional deaths after birth -----	4
Lost to follow-up or not followed yet -	66
Total follow-up evaluations -----	423

Table 13

## FOLLOW-UP EVALUATION (2)

## Deaths After Birth

INDICATION FOR AMNIOCENTESIS	INFANT'S AGE	CAUSE
1. Previous child with Down's	?	RDS, Premature infant (36 weeks)
2. Previous repeated neonatal death	Several hours	Lung hemorrhage ?
3. Advanced maternal age	14 hours	RDS, Premature infant (28 weeks)
4. Previous child with Down's	4 days	Ileus, Intestinal obstruction
-----		
5. Advanced maternal age	1 month	Meningitis
6. Previous child with Down's	3 months	Killed by Mother
7. Previous child with Pompe's	4 months	Affected (Pompe's?) child
8. Previous child with Hurler's	9 months	Hurler's

Table 14

## FOLLOW-UP EVALUATION (3)

## Age at Follow-up Evaluation

AGE	METHOD	NUMBER OF CASES			TOTAL
		MALE	FEMALE	M+ F	
< 3 months	Examination*	1	4	5	6 (1.4%)
	Questionnaire**	0	1	1	
≥ 3 months < 1 year	Examination	54	41	95	107 (25.3%)
	Questionnaire	5	7	12	
≥ 1 year < 3 years	Examination	80	65	145	180 (42.6%)
	Questionnaire	21	14	35	
≥ 3 years	Examination	56	56	112	130 (30.7%)
	Questionnaire	8	10	18	
Total	Examination	191	166	357	423 (100.0%)
	Questionnaire	34	32	66	

Deaths ----- 8  
 Lost to follow-up or not followed yet -- 66  
 Total live births ----- 497

- \* Followed by at least one time of physical examination
- \*\* Followed by questionnaire only

Table 15

## FOLLOW-UP EVALUATION (4)

Physical Development

## Length

	UNDER 1 YEAR			1 - 3 YEARS			OVER 3 YEARS		
	NUMBER CASES	< -2SD* NUMBER	PERCENT	NUMBER CASES	< -2SD* NUMBER	PERCENT	NUMBER CASES	< -2SD* NUMBER	PERCENT
MALE	98	2	2.0	95	2	2.1	95	1	1.1
FEMALE	78	0	-	78	0	-	78	0	-
TOTAL	176	2	1.1	173	2	1.2	173	1	0.6

\* Ministry of Health and Welfare  
( 1970 )

## Weight

	UNDER 1 YEAR			1 - 3 YEARS			OVER 3 YEARS		
	NUMBER CASES	< -2SD* NUMBER	PERCENT	NUMBER CASES	< -2SD* NUMBER	PERCENT	NUMBER CASES	< -2SD* NUMBER	PERCENT
MALE	99	4	4.0	99	2	2.0	98	3	3.1
FEMALE	79	0	-	79	1	1.3	78	1	1.3
TOTAL	178	4	2.2	178	3	1.7	176	4	2.3

\* Ministry of Health and Welfare  
( 1970 )

## Head Circumference

	UNDER 1 YEAR			1 - 3 YEARS			OVER 3 YEARS		
	NUMBER CASES	< -2SD* NUMBER	PERCENT	NUMBER CASES	< -2SD* NUMBER	PERCENT	NUMBER CASES	< -2SD* NUMBER	PERCENT
MALE	57	0	-	57	0	-	56	0	-
FEMALE	57	1	1.8	57	1	1.7	57	1	1.8
TOTAL	114	1	0.9	114	1	0.9	113	1	0.9

\* Ministry of Health and Welfare  
( 1970 )

Table 16

## FOLLOW-UP EVALUATION (5)

Holding head up, Sitting up, Walking alone

AGE	HOLDING HEAD UP (%)			SITTING UP (%)			WALKING ALONE (%)		
	TOTAL	MALE	FEMALE	TOTAL	MALE	FEMALE	TOTAL	MALE	FEMALE
1-2 MONTHS	1.5	0.9	2.2						
2-3	26.6	24.5	29.2						
3-4	91.2	90.6	92.4						
4-5	98.7	98.1	100.0	1.2	1.2	1.2			
5-6	99.3	99.1		11.1	11.9	10.3			
6-7	99.7	99.5		53.2	53.0	53.3			
7-8				90.4	91.1	89.7			
8-9				97.3	98.2	96.4	1.4	1.9	0.7
9-10	100.0	100.0		99.1	99.4	98.8	5.1	4.4	5.8
10-11				100.0	100.0	100.0	16.3	13.3	19.7
11-12							37.6	32.3	43.8
1 YEAR 0-1 MONTH							64.4	60.1	69.3
1-2							76.9	73.4	81.0
2-3							89.8	88.6	91.2
3-4							95.9	95.6	96.3
4-5							99.3	99.4	99.3
5-6									
6-							100.0	100.0	100.0

Table 17

## FOLLOW-UP EVALUATION (6)

Mental Development (1)

Total number of cases tested ----- 403

Total number of developmental test --- 594

AGE AT TEST		TSUMORI - INAGE'S	GESSEL'S (screening)	NUMBER TESTS
Under 1 year	Interview	152	I	178
	Questionnaire	7 > 159	18 19	
1 - 3	Interview	201	II	294
	Questionnaire	19 > 220	63 74	
Over 3 years	Interview	108	-	122
	Questionnaire	14 > 122	-	
Total	Interview	461	12	594
	Questionnaire	40 > 501	81 93	

Table 18

Mental Development (2)

+++ Developmental Quotients ( Tsumori-Inage's ) +++

AGE AT TEST	NUMBER OF TEST	DQ	(CONTROL*)
Under 1 year	159	109.7 ± 20.0	( 102.8 + 17.2 )
1 - 3	220	107.0 ± 18.6	( 104.4 + 13.4 )
Over 3 years	122	125.3 ± 19.2	

\* Tsumori-Inage (1970)

Table 19

Mental Development (3)

+++ Evaluation of mental development +++

AGE at THE LAST EVALUATION	NUMBER CASES	EVALUATION		
		NORMAL	ABNORMAL	QUESTIONABLE
Under 1 year	101	99	0	2
1 - 3	182	175	1 *	6
Over 3 years	120	118	1 **	1
Total	403 (100.0%)	392 (97.3%)	2 (0.5%)	9 (2.2%)

\* mental retardation  
\*\* cerebral palsy

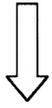
Table 20

## FOLLOW-UP EVALUATION (7)

Selected Abnormalities on Physical Examination

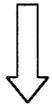
Abnormality	Number Cases	Percent
Microcephaly	1	0.28
Abnormal head shape	4	1.12
Wry neck	3	0.84
Myopia	1	0.28
Strabismus	4	1.12
Heart murmur, no known anomaly	3	0.84
Heart murmur, with known anomaly	4	1.12
Pigmentation	7	1.96
Hemangioma	4	1.12
Cafe-au-lait spots	1	0.28
Milroy's disease	1	0.28
Needle mark ( suspicious )	4	1.12
Needle mark ( questionable )	2	0.56
	6	1.68
Hernia	5	1.40
Atresia ani ( operation )	1	0.28
Undescended testis	1	0.28
Hydrotestis	1	0.28
L.C.C.	3	0.84
Clubfoot	1	0.28
Knock knee	1	0.28

Number of cases examined ---- 357



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



### 研究目的

1966年に steele and Breg が羊水細胞の培養とその染色体分析の成功を報告して以来、この分野での発展は目覚しく、今や染色体異常や先天代謝異常を中心とした遺伝性疾患の出生前診断は広くその有用性が認識されるとともに臨床検査として実用化の段階に入りつつある。

しかしながら、本診断法に不可欠な手技である羊水穿刺法は母児に対し多少とも危険をもたらす可能性を有することから、検査精度の向上や適応の拡大と同時に、本法の母児に対する影響も重要な検討課題となっている。とりわけ、妊娠中期羊水穿刺の胎児に対する影響に関しては、穿刺針による直接の障害はもとにより、羊水採取によってもたらされる胎内環境の変化が胎児のその後の発育にいかなる影響を及ぼすかについての長期的かつ系統的な追跡調査が要望されてきた。

本研究はこのような状況のもとに、現在わが国で出生前診断を数多く手掛けている機関が協力し、多数例の追跡調査をもとに出生前診断の有益性と安全性につき検討を加えんと企まれたものである。